

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09249563 A**

(43) Date of publication of application: **22.09.97**

(51) Int. Cl.

A61K 31/415
A61K 31/415
A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 9/48
A61K 47/12
C07D417/12
/(C07D417/12 , C07D233:44 ,
C07D285:14)

(21) Application number: **08091632**

(22) Date of filing: **11.03.96**

(71) Applicant: **NIPPON IYAKUHIN KOGYO KK**

(72) Inventor:
AKAGAWA IZUMI
YONETANI NAOKO
SHIBATA MITSUHO
ISHIKURA FUMIKO
OGAWA KANZAN

(54) **TIZANIDIN-CONTAINING COMPOSITION**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a stabilized oral medicine which contains tizanidin hydrochloride and a specific carboxylic acid and inhibits the tizanidin from discoloration.

SOLUTION: This oral medicine contains tizanidin hydrochloride and a non-volatile carboxylic acid which is crystalline at room temperature and has a pKa value of 2-6 (for example, tartaric acid or succinic acid). In addition, conventional excipient, binder, disintegrator,

lubricant are appropriately formulated to prepare tablets, granules, fine particles, powder, dry syrup and the like. The amount of the organic acid is 0.005-1wt.% based on the whole preparation. Tizanidin hydrochloride is chemically 5-chloro-4-[(2-imidazolin-2-yl)amino]2,1,3-benzothiadiazole hydrochloride, known as a centrally acting muscle relaxant having polysynaptic reflex inhibitory action and antinociceptive property and is useful for treatment of spasmus with pain and chronic myotonia caused by cerebral and spinal diseases.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-249563

(43) 公開日 平成9年(1997)9月22日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	A A S		A 6 1 K 31/415	A A S
	A A F			A A F
9/14			9/16	P
9/16			9/20	B
9/20			9/48	C
審査請求 未請求 請求項の数 4 書面 (全 4 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-91632

(22) 出願日 平成8年(1996)3月11日

(71) 出願人 592073695

日本医薬品工業株式会社

富山県富山市総曲輪1丁目6番21

(72) 発明者 丹川 泉

富山県婦負郡婦中町宮ヶ島339-6

(72) 発明者 米谷 直子

富山県婦負郡婦中町速星606

(72) 発明者 柴田 満穂

富山県滑川市菰原43-20

(72) 発明者 石倉 文子

富山県滑川市野町1798

(72) 発明者 小川 貫山

富山県魚津市相木376-5

(54) 【発明の名称】 チザニジン含有組成物

(57) 【要約】

【課題】 塩酸チザニジンを含む薬剤の製造工程および製剤後の着色を防止し、安定な経口投与用薬剤を提供することにある。

【解決手段】 塩酸チザニジンにカルボン酸を配合することからなる、塩酸チザニジンを含む薬剤の着色を防止した経口投与用薬剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 塩酸チザニジンと、カルボン酸を含有することを特徴とする経口投与用組成物。

【請求項 2】 カルボン酸が不揮発性カルボン酸である請求項 1 の組成物。

【請求項 3】 不揮発性カルボン酸がコハク酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、およびフマル酸である請求項 1 の組成物。

【請求項 4】 経口投与用組成物の剤形が錠剤、顆粒剤、細粒剤、またはカプセル剤である請求項 1～3 の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、中枢性筋弛緩剤である塩酸チザニジンを含む医薬組成物の安定化に関する。本発明は塩酸チザニジンとカルボン酸を含有し着色を防止する経口投与用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明の薬理活性物質である塩酸チザニジンは、塩酸 5-クロロ-4-[(2-イミダゾリン-2-イル)アミノ]-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾールの化学名で表される化合物である。塩酸チザニジンは多シナプス反射抑制作用、抗侵害作用等を有する中枢性筋弛緩剤として公知であり、疼痛を伴う筋緊張症状および脳性・脊髄性疾患に起因する慢性痙攣の治療に広く用いられている。

【0003】従来の製剤は、塩酸チザニジンと希釈剤、結合剤、崩壊剤等の賦形剤を配合した後、直接打錠により錠剤となし、経口投与されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、粉体の直接打錠法は、原料物性値に依存するところが大きく、また製剤技術に高度な管理を必要とすること、製剤の含量均一性や機械的強度の十分な確保が困難であること、等の問題があるため、水あるいは有機溶媒を用いて湿式造粒した後、打錠する方法が、一般的な製法として広く採用されている。

【0005】そこで本発明者等は、湿式造粒法による塩酸チザニジン製剤の製造を検討したところ、この製剤は製造工程あるいは製剤後、経時的に塩酸チザニジンの性質により着色するという問題を生じていた。この着色の度合いは、製造工程で薬物が水あるいは有機溶媒と接触した際に、より顕著であった。

【0006】かかる変質しやすい医薬品を医療に提供するためには、主薬の効果を減ずることなく、また使用者に有害な作用を与えないための予防手段が必要である。

【0007】この問題を解決するため、特開平 7-223952 には、結合剤としてプルランあるいはアラビアゴムを用いて塩酸チザニジンの黄変を防止する技術が開示されている。しかしながら、この方法では使用される

結合剤の使用が限定されるため、製剤の成形性の付与および脆性の改善が不十分となる。

【0008】さらに、特開平 7-157429 には有機酸を配合した貼付製剤の技術が開示され、詳細な説明の項には着色を防止する旨の記載がある。しかし、この方法は皮膚への着色を防止することを目的としたものである上、有機酸による皮膚透過促進効果は示されているものの、カルボン酸による着色防止効果については、わずかに酢酸および酢酸ナトリウムについての効果が示されているにすぎない。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、かかる問題点を解決するために、医薬上許容される各種配合剤につき鋭意検討した結果、塩酸チザニジンと特定のカルボン酸を組み合わせることにより、塩酸チザニジンの着色が防止されることを見出し本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は不揮発性カルボン酸と、薬理活性物質としての塩酸チザニジンを含むことを特徴とする経口投与用組成物からなる。

【0010】本発明の別の特徴は、塩酸チザニジンに不揮発性カルボン酸を配合することからなる、塩酸チザニジンを含む薬剤の変色防止方法に関する。

【0011】ここに、医薬上許容し得る不揮発性カルボン酸は、室温で結晶であり、pKa 値が 2～6 の化合物である。

【0012】本発明において用いられる不揮発性カルボン酸としては、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸等のカルボン酸が挙げられ、このうちでは酒石酸が特に好ましい。

30 【0013】製剤全体に占める有機酸の割合は 0.005～1.0 重量%で十分な効果がある。

【0014】本発明の塩酸チザニジンとカルボン酸を含む中枢性筋弛緩剤は、塩酸チザニジンからなる生理活性成分に不揮発性カルボン酸を配合することにより得ることができる。

【0015】製剤には、当該分野で通常使用される希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を配合することができる。

40 【0016】製剤形態としては錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、ドライシロップ剤が挙げられる。

【0017】

【発明の実施の形態】塩酸チザニジン、カルボン酸および各種賦形剤を混合して造粒し、試験に供するため錠剤とした。

【0018】

【実施例】以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0019】実施例 1

50 表 1 に示す配合組成および下記製法により、塩酸チザニ

ジン錠剤を調製した。

【0020】製法：塩酸チザニジン、乳糖、結晶セルロース、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）を混合したものに、酒石酸とヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）の水溶液を加えて造*

*粒した後、ステアリン酸マグネシウム（St-Mg）を添加して打錠し、直径6.0mm、重量95mgの平型錠を製造した。

【0021】配合組成：

【表1】

表 1

成 分	配合量（単位：mg）				
塩酸チザニジン	1.144	1.144	1.144	1.144	1.144
酒石酸	0.475	0.095	0.0475	0.0095	0.00475
（重量%）	(0.5)	(0.1)	(0.05)	(0.01)	(0.005)
乳糖	残部	残部	残部	残部	残部
結晶セルロース	6.65	6.65	6.65	6.65	6.65
L-HPC	2.85	2.85	2.85	2.85	2.85
HPC-L	2.85	2.85	2.85	2.85	2.85
St-Mg	0.475	0.475	0.475	0.475	0.475

【0022】比較例1

実施例1の酒石酸を除いたほかは、実施例1と同様にして製造した。

【0023】比較例2（ブランク）

実施例1の酒石酸添加量を0.1重量%とし、塩酸チザニジンを除いたほかは、実施例1と同様にして製造した。

【0024】製剤試験：実施例1および比較例1～2の※

表 2

酒石酸添加量	L	a	b	ΔE	外観変化
0.5 重量%	96.12	-0.66	1.40	1.79	-
0.1	97.89	-0.49	2.16	0.90	-
0.05	96.88	-0.74	2.21	0.90	-
0.01	96.09	-2.21	5.41	3.71	+
0.005	96.20	-2.85	7.20	5.46	+
0.0（比較例1）	97.19	-2.45	8.78	6.60	+
0.1（比較例2）	97.27	-0.05	2.64	0.00	

目視変化の記号

—：ブランクとほとんど差がない

＋：ブランクに比べ淡黄色に変化

【0026】実施例2

実施例1の酒石酸にかえ、クエン酸を0.1重量%添加したほかは、実施例1と同様にして製造した。

【0027】実施例3

実施例1の酒石酸にかえ、リンゴ酸を0.1重量%添加したほかは、実施例1と同様にして製造した。

【0028】実施例4

実施例1の酒石酸にかえ、コハク酸を0.1重量%添加したほかは、実施例1と同様にして製造した。

【0029】実施例5

※各製剤について色差測定と外観変化の観察を行った。色差測定は日本電色製SZ-Σ80型色差計を用いてLab方式で行った。結果を表2に示す。表中、（）内は製剤全体に占める酒石酸の重量%であり、Lは明度、a、bは色相彩度、ΔEは色度差である。目視変化の記号は比較例2（ブランク）と比較した結果を示した。

【0025】

【表2】

実施例1の酒石酸にかえ、フマル酸を0.1重量%添加したほかは、実施例1と同様にして製造した。

【0030】安定性試験A：実施例1の酒石酸0.1重量%の製剤、実施例2～5、および比較例1～2で製造した各製剤を40℃75%RHの条件下に保存し、その前後の各製剤の色差測定および外観変化の観察を行った。測定方法は、先の製剤試験の方法に準じた。結果を表3に示す。

【0031】

【表3】

表 3

	保存日数	L	a	b	ΔE	外観変化
実施例 1	開始時	97.89	-0.49	2.16	0.90	—
	10日後	97.99	-0.48	3.09	0.96	—
2	開始時	97.56	-0.58	2.26	0.71	—
	10日後	97.70	-0.30	2.96	0.60	—
3	開始時	98.08	-0.51	2.17	1.04	—
	10日後	97.82	-0.32	3.12	0.78	—
4	開始時	97.96	-0.70	2.63	0.95	—
	10日後	97.56	-0.53	3.88	1.37	—
5	開始時	95.85	-1.50	3.45	2.18	±
	10日後	96.81	-0.99	4.79	2.39	±
比較例 1	開始時	97.19	-2.45	8.78	6.60	+
	10日後	97.18	-2.68	9.57	7.41	+
2	開始時	97.27	-0.05	2.64	0.00	—
	10日後	97.28	-0.00	2.87	0.24	—

目視変化の記号

—: ブランクとほとんど差がない

±: ブランクに比べわずかに淡黄色に変化

+: ブランクに比べ淡黄色に変化

【0032】実施例 6

塩酸チザニジン	2, 288
酒石酸	1. 0
乳糖	残部
トウモロコシデンプン	285. 0
HPC-L	47. 0
ポリソルベート 80	1. 0

合計 1000. 0g

顆粒剤を次のようにして調製した。塩酸チザニジン、乳糖、トウモロコシデンプン、およびヒドロキシプロピル

セルロースを混合したものに、酒石酸とポリソルベート 80 の 20% エタノール-水溶液 (V/V) を加えて練合した後、造粒した。

【0033】安定性試験 B: 実施例 6 の顆粒剤を 40° 75% RH の条件下に 1 ヶ月間保存した後、外観変化を観察したところ着色は認められなかった。

【0034】

【発明の効果】以上の結果から、塩酸チザニジン製剤の着色防止に、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸およびフマル酸は著しい効果のあることが認められた。これらの酸は極微量を添加しても効果があるため、使用する賦形剤の制約は少なく、通常の製造工程で製剤とすることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 9/48

47/12

C 07 D 417/12

// (C 07 D 417/12

233:44

285:14)

識別記号

庁内整理番号

233

F I

A 61 K 9/48

47/12

C 07 D 417/12

A 61 K 9/14

技術表示箇所

F

J

233

L